

GESTION APPROPRIÉE DE L'OSTÉOPOROSE EN UCDG

ANNEXE 11 DU DOCUMENT «GESTION MÉDICAMENTEUSE EN UCDG» [1]

Cette fiche pratique est présentée à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du médecin ou du pharmacien.

Auteurs :

Michèle Morin, M.D., gériatre, CISSS Chaudière-Appalaches et Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

Joëlle Flamand-Villeneuve, pharmacienne, Institut universitaire en cardiologie et en pneumologie de Québec

Catherine Miville, M.D., résidente 5 en gériatrie, Université Laval



Réviseurs :

Josée Villeneuve, M.D., interniste, Centre de l'ostéoporose et de rhumatologie de Québec

Julie Kirouac-Laplante, M.D., gériatre, CIUSSS Capitale-Nationale

Patrick Nguyen, pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Montréal

Jacynthe Roy Petit, pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, installation CSSS-IUGS

Josée Bergeron, pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, installation CSSS-IUGS

Marie-Jeanne Kergoat, M.D., gériatre, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

Regroupement des Unités de Courte Durée Gériatriques
et des services hospitaliers de gériatrie du Québec

Illustrations : Victoire K-Bezeau

INTRODUCTION

Rappel physiologique du métabolisme osseux

L'os est un organe hautement dynamique, subissant une constante régénération. L'os atteint sa densité maximale à la puberté ou au début de l'âge adulte [2]. C'est la **phase de croissance**. Lui succède une **phase de plateau** de plusieurs années où il existe alors un équilibre entre la formation et la résorption osseuse, toujours étroitement couplées. Cet équilibre préserve le «capital osseux». Puis, avec l'avancée en âge, la formation osseuse diminue, encore plus particulièrement à la période de la ménopause (résorption accrue) [3]. Cette **phase de raréfaction osseuse** est physiologique et donc universelle au cours du vieillissement, tant chez la femme que chez l'homme.

En plus de remplir une fonction structurelle critique au plan de la locomotion et de la protection des organes internes, l'os joue un rôle métabolique essentiel dans le stockage du calcium et du phosphore. **L'hormone parathyroïdienne (PTH)** est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique. **La vitamine D**, quant à elle, intervient en favorisant l'absorption du calcium et du phosphore par le petit intestin (jéjunum et iléon, surtout). La forme active de la vitamine D, la 1,25(OH)₂D₃, agit également directement sur l'os en se fixant à son récepteur situé sur les ostéoblastes, permettant alors l'activation du système RANK et l'ostéoclastogénèse préalable à la formation de tout os neuf. Plusieurs hormones systémiques, cytokines et facteurs de croissance influençant aussi la fonction des cellules osseuses sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Régulateurs locaux et systémiques de l'activité des cellules osseuses

Régulateurs	Fonctions
Hormone parathyroïdienne (PTH)	<ul style="list-style-type: none">• Régulateur principal de l'homéostasie du calcium (relation sigmoïde inverse entre la calcémie et la sécrétion de PTH afin d'assurer le maintien de la concentration de calcium à l'intérieur de valeurs étroites)• Stimulation de la résorption osseuse• ↑ de la réabsorption rénale du calcium• ↓ de la réabsorption rénale du phosphore• ↑ hydroxylation par le rein de la 25(OH)vitamine D en 1,25(OH)₂vitamine D active
Vitamine D	<ul style="list-style-type: none">• Favorise l'absorption du calcium et du phosphore par le petit intestin• ↑ de la réabsorption rénale du calcium et du phosphore• Stimule les ostéoclastes
Calcitonine	<ul style="list-style-type: none">• Inhibe les ostéoclastes et la résorption osseuse

Régulateurs	Fonctions
Hormones stéroïdiennes sexuelles	<ul style="list-style-type: none"> Œstrogènes : ↓ la résorption osseuse <ul style="list-style-type: none"> ↓ œstrogènes à la ménopause ↑ la durée de vie des ostéoclastes (↑ du remodelage osseux) et ↓ la formation d'os par les ostéoblastes Testostérone : ↓ résorption osseuse (par la conversion de testostérone en œstrogènes) et ↑ modeste de la formation osseuse
Glucocorticoïdes	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition de la formation osseuse par action directe sur les ostéoblastes ↑ de la résorption osseuse par effets indirects sur les ostéoclastes
Hormones thyroïdiennes	<ul style="list-style-type: none"> ↑ de la résorption osseuse et du « turnover » associé à l'augmentation de la T₄ et la diminution de la TSH

Marqueurs biologiques de formation et de résorption osseuse en pratique clinique

Les mouvements du calcium et du phosphore dans l'organisme sont un reflet indirect du métabolisme osseux. D'autres paramètres (tableau 2) se révèlent plus utiles pour apprécier ce dernier : la phosphatase alcaline totale, son iso-enzyme osseuse, l'ostéocalcine et le c-télopeptide (CTX).

Tableau 2 : Marqueurs biologiques du remodelage osseux

Marqueurs	Particularités	Utilité clinique	Marqueur de résorption vs formation osseuse
Phosphatase alcaline totale (PA)	<ul style="list-style-type: none"> Facilement accessible dans tous les laboratoires, peu coûteuse Bonne sensibilité, mais peu spécifique <ul style="list-style-type: none"> Aussi présente dans le foie, la paroi intestinale, le rein et le placenta : pourra donc ↑ lors de pathologies de ces structures [4] Peut aussi être exprimée par certaines tumeurs [4] Connait une ↑ physiologique au moment de la ménopause [5-7] et atteint un plateau entre 60 et 80 ans [8] <ul style="list-style-type: none"> Anormal si sa valeur excède de 20% la limite supérieure de la normalité pour un laboratoire donné Coût au Québec : \$0,70 	Dépister un remodelage osseux important chez des patients à risque <ul style="list-style-type: none"> Faux positifs : <ul style="list-style-type: none"> Origine d'un autre organe Peut demeurer élevée plusieurs semaines après la survenue d'une fracture 	Formation
Isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline	<ul style="list-style-type: none"> Marqueur plus spécifique à l'os Disponibilité limitée Coût au Québec : \$4,90 	Dépister un remodelage osseux important chez des patients à risque	Formation
Ostéocalcine (OC)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ au moment de la ménopause chez les femmes [5-7] Disponibilité variable selon les laboratoires Coût au Québec : \$8,40 	Dépister un remodelage osseux important chez des patients à risque <ul style="list-style-type: none"> Faux positifs : <ul style="list-style-type: none"> Inutile si filtration glomérulaire < 30 ml/min (s'élève alors de façon non spécifique) 	Formation
C-télopeptide (CTX)	<ul style="list-style-type: none"> Le plus spécifique des marqueurs de résorption osseuse, aide à l'évaluation du taux de remodelage osseux Coût au Québec : \$7,90 	Aide à la décision thérapeutique et au suivi d'un traitement antirésorptif avec prédiction de son efficacité antifracturaire	Résorption

* Le propeptide N-terminal du collagène de type 1 sérique (P1NP) est également un marqueur de formation osseuse, cependant non disponible dans les différents milieux du Québec. Surtout un outil de recherche pour le moment.

Quelques définitions

L'**ostéoporose** résulte d'une altération du remodelage osseux, c'est-à-dire d'un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuses [9]. Elle se caractérise par une diminution graduelle de la masse osseuse qui traduit une altération de la microarchitecture de l'os (amincissement, perforation et perte de continuité des travées osseuses), ce qui accroît le risque fracturaire, particulièrement au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet [10].

Une **fracture de fragilisation** se définit comme celle survenant spontanément ou suite à un traumatisme mineur, tel qu'une chute d'une faible hauteur (\leq hauteur du patient, chute de la position assise ou couchée) ou simplement après avoir fait un faux mouvement ou avoir toussé. Elle peut toucher tous les os du squelette SAUF ceux du crâne, du visage, de la colonne cervicale, des mains, des pieds et les rotules [11]. Chez nos patients séjournant en unité de courte durée gériatrique (UCDG), il s'agira souvent de fractures vertébrales (symptomatiques chez à peine un tiers des sujets affectés), du bassin, de côtes, du poignet, de l'humérus proximal ou, plus morbide encore, de la hanche (souvent après une admission initiale en orthopédie).

Épidémiologie

Environ deux millions de Canadiens sont atteints d'ostéoporose. Chez les plus de cinquante ans, une femme sur trois et au moins un homme sur cinq en souffrent [10]. Cette prévalence augmente en fonction de l'âge dans les deux sexes [12]. Ces chiffres sont vraisemblablement conservateurs puisque la littérature illustre de mieux en mieux le sous-diagnostic de cet important problème de santé [13, 14]. Parce qu'ils cumulent plusieurs des facteurs de risque prédisposant à cette maladie osseuse (tableau 3), il est raisonnable de penser que la prévalence de l'ostéoporose chez les patients d'UCDG puisse surpasser ces estimations.

Tableau 3 : Principaux facteurs de risque de l'ostéoporose primaire et secondaire chez le sujet âgé

Facteurs de risque d'ostéoporose primaire	Facteurs de risque d'ostéoporose secondaire		
	Désordres endocriniens	Déficiences nutritionnelles	Médication
<ul style="list-style-type: none"> • Âge avancé • Sexe féminin • Sédentarité • Faible indice de masse corporelle (IMC) • Antécédents familiaux d'ostéoporose • Origine caucasienne ou asiatique • Tabagisme 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperparathyroïdie • Hyperthyroïdie • Hypogonadisme • Cushing • Diabète de type I et II 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit d'apport en calcium et/ou en vitamine D • Alcoolisme • Syndromes de malabsorption • Chirurgies malabsorptives 	<ul style="list-style-type: none"> • Les plus souvent incriminées dans la littérature: <ul style="list-style-type: none"> ○ Corticostéroïdes (\geq 3 mois de traitement cumulatif à une dose \geq 7.5 mg par jour) ○ Anticonvulsivants (phénytoïne, primidone, phénobarbital, carbamazépine) • Autres (liste non exhaustive): <ul style="list-style-type: none"> ○ Excès d'hormones thyroïdiennes ○ Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ○ Antiacides à base d'aluminium ○ Inhibiteur de la recapture de la sérotonine ○ Lithium ○ Héparine (utilisation dose > 15 000-30 000 unités/jour pendant 3-6 mois) ○ Analogue de la LHRH (ex : leuprolide/Lupron^{MD}) ○ Inhibiteur de l'aromatase (ex : anastrozole/Arimidex^{MD})

Dans nos sociétés industrialisées, on estime que l'**incidence** des fractures ostéoporotiques chez la femme est supérieure à celles de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral et du cancer du sein combinées. Le **risque à vie** de fracture de la hanche chez les femmes de plus de cinquante ans est de 12,1% [15]. Dans les deux sexes, ce risque s'accroît avec l'âge, le taux chez les hommes tendant peu à peu à rejoindre celui des femmes à mesure qu'ils vieillissent.

La **prévalence** des fractures vertébrales est, quant à elle, d'environ 50% chez les femmes de 80-89 ans [10]. Quarante-vingt-un pour cent (81%) des fractures chez les femmes de cinquante ans et plus correspondent à des fractures de fragilisation et cette proportion grimpe à 92% chez les plus de 80 ans [16]. Ces fractures, particulièrement celle de la hanche, génèrent chez la population âgée, et à plus forte raison chez la patientèle des UCDG, une morbidité significative que nous connaissons tous en termes d'impacts négatifs sur l'autonomie fonctionnelle, sur la qualité de vie (dont la douleur) et sur le risque d'institutionnalisation et de décès [17]. Ajoutons que s'il survit à sa première fracture de hanche, le patient présente un risque 5 à 10 fois plus grand d'en subir une deuxième...

Malgré cela, les données actuelles suggèrent que de nombreux patients ayant des fractures ostéoporotiques ne bénéficient pas de l'évaluation ou du traitement appropriés. Selon une étude prospective réalisée à Québec, en 2003, 79% des femmes de cinquante ans et plus (dont 39% avait ≥ 65 ans) recontactées 6 à 8 mois après avoir subi une fracture de fragilisation n'avaient toujours reçu ni diagnostic, ni traitement pour leur ostéoporose [16]. Ce fossé thérapeutique serait encore plus large pour les hommes [18, 19].

DIAGNOSTIC DE L'OSTÉOPOROSE

Selon Ostéoporose Canada, la mesure de la **densité minérale osseuse** (DMO) est recommandée pour tous les patients âgés de soixante-cinq ans et plus afin d'évaluer leur risque de fracture ostéoporotique [10]. Cependant, l'utilité de ce test chez une clientèle telle que celle retrouvée en UCDG est controversée.

De plus en plus d'experts s'accordent pour dire que **la mesure de la DMO seule n'est pas suffisante** pour dépister efficacement les patients à risque élevé de fracture. Même s'ils subissent ce test, plusieurs patients ne seront pas considérés ostéoporotiques selon la définition classique (score $T \leq -2.5$ au niveau de la colonne vertébrale ou de la hanche). Souvent identifiés comme simplement ostéopéniques, nombre de ces patients présentent tout de même un risque fracturaire élevé en raison de la concomitance d'autres facteurs (tableau 3) qui augmentent cette triste probabilité, indépendamment de la DMO. La mesure seule de la DMO constitue donc un outil diagnostique peu sensible pour les patients âgés, souvent guère accessible en milieu hospitalier, et dont l'intérêt pour le suivi est tout aussi limité puisque l'effet des médicaments sur le score T ne corrèle pas directement leur efficacité clinique.

De surcroît, la mesure de la DMO n'est possiblement pas fiable chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique stade 4 et 5 ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) puisque plusieurs maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose, en lien avec leur maladie rénale, peuvent se traduire par une DMO basse. Une clairance de la créatinine diminuée n'est cependant pas toujours synonyme de maladie rénale chez le patient d'UCDG : il faut distinguer l'insuffisance rénale du « rein âgé » de celle du rein réellement pathologique, qui associera alors souvent anémie, acidose métabolique et hyperkaliémie en plus du débalancement de l'axe phosphocalcique. Il est donc essentiel d'exclure la présence d'une anomalie de cet axe phosphocalcique avant de présumer que le patient âgé « vrai insuffisant rénal » soit atteint d'ostéoporose. En cas de doute, il est recommandé de référer le patient à un médecin spécialiste. Une biopsie osseuse pourra être considérée dans certains cas complexes afin de clarifier la nature de la maladie osseuse.

À défaut de pouvoir s'appuyer sur la DMO, le clinicien devra donc rechercher d'autres indices pour déterminer la présence d'ostéoporose et en apprécier le risque fracturaire. L'**existence d'une fracture antérieure** constitue, à cet égard, le plus puissant prédicteur du risque futur de fracture. Ainsi, une simple radiographie de la colonne vertébrale ou même la latérale d'une radiographie pulmonaire peuvent être très utiles : s'il y a écrasement vertébral (affaissement de la hauteur de la vertèbre $\geq 25\%$), le patient doit d'emblée être considéré ostéoporotique et à haut risque fracturaire. Le **suivi annuel de la taille** du patient peut aussi orienter vers l'existence de fractures vertébrales occultes (fragilisation) : la perte d'un ou deux cm par année devrait alerter le clinicien. Il en est de même de la présence d'une **cyphose** indéniable.

Certains outils cliniques ont été développés dans le but de dépister efficacement les patients à risque élevé de fracture ostéoporotique ($> 20\%$ de risque à 10 ans). L'**échelle FRAX** (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=fr>), proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et le **score CAROC** (http://www.osteoporosecanada.ca/multimedia/pdf/CAROC_FR.pdf), créé par l'Association Canadienne des

Radiologistes, sont parmi les plus connus. Ces outils permettent de stratifier le risque à 10 ans (faible, modéré ou élevé) de fracture ostéoporotique majeure (hanche, vertèbre, avant-bras, humérus). L'échelle FRAX a été validée pour les adultes de 40 à 90 ans alors que le score CAROC l'a été pour ceux de 50 à 85 ans. La concordance entre les deux échelles est de 90% : elles sont donc aussi valables l'une que l'autre. Le score CAROC nécessite toutefois un résultat de DMO pour être utilisé. En résumé, voici donc les définitions généralement acceptées pour poser un diagnostic d'ostéoporose dans une population gériatrique :

<p>Présence d'une fracture de fragilisation* et / ou Échelle FRAX : risque de fracture ostéoporotique à 10 ans de $\geq 20\%$ (fx majeure) ou de $\geq 3\%$ (fx de hanche) et / ou DMO : score T de la hanche ou de la colonne ≤ 2.5</p> <p><small>*Dans la population <u>non</u> gériatrique, ≥ 2 fractures de fragilisation sont nécessaires pour poser un diagnostic d'ostéoporose, à moins qu'il s'agisse d'une fracture de la hanche ou de la colonne vertébrale.</small></p>

DÉMARCHE CLINIQUE FACE À L'OSTÉOPOROSE

Une fois l'ostéoporose suspectée, il faut déterminer si elle est primaire ou secondaire (tableau 3). Il conviendra donc d'éliminer la présence d'une carence en calcium ou en vitamine D, d'un problème de malabsorption, d'un désordre endocrinien (ex : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie), etc. Il importera aussi d'écarter l'hypothèse plus morbide d'un envahissement osseux (myélome multiple, métastases). Le tableau 4 résume le bilan d'investigation suggéré.

Tableau 4 : Investigation biologique au moment du diagnostic initial de l'ostéoporose chez la personne âgée [20]

Bilan de base	
Paramètres de laboratoire	Utilité / signification
Calcémie corrigée pour l'albumine	<ul style="list-style-type: none"> • Normale dans l'ostéoporose primaire • \uparrow dans l'hyperparathyroïdie primaire ou autres causes d'hypercalcémie • \downarrow dans l'ostéomalacie et dans l'hypoparathyroïdie primaire
Phosphore sérique	<ul style="list-style-type: none"> • Normal dans l'ostéoporose primaire • \downarrow dans l'hyperparathyroïdie primaire et dans la malabsorption • \uparrow dans l'insuffisance rénale avec ostéodystrophie
Phosphatase alcaline	<ul style="list-style-type: none"> • Normale dans l'ostéoporose primaire, le myélome multiple et les métastases osseuses lytiques • \uparrow dans l'ostéomalacie et dans les métastases osseuses blastiques
25(OH)vitamine D	<ul style="list-style-type: none"> • Normale dans l'ostéoporose primaire • \downarrow lors de carence en vitamine D (composante ostéomalacique), ce qui est fréquent dans la population gériatrique • La carence est si prévalente qu'il est recommandé de la mesurer seulement après trois (3) à quatre (4) mois d'un traitement supplétif adéquat et ne pas répéter si on obtient un taux optimal $\geq 75\text{nmol/l}$
Dosage de la parathormone (PTH)	<ul style="list-style-type: none"> • Normale dans l'ostéoporose primaire • \uparrow dans l'hyperparathyroïdie primaire (calcémie normale ou élevée) • \uparrow dans l'hyperparathyroïdie secondaire • Habituellement supprimée par une hypercalcémie tumorale
Créatinine sérique	<ul style="list-style-type: none"> • Normale dans l'ostéoporose primaire • \uparrow dans l'ostéopathie rénale (attendue à partir d'une filtration glomérulaire $< 40\text{ ml/min}$)

Bilan de base	
Paramètres de laboratoire	Utilité / signification
Hémogramme complet	<ul style="list-style-type: none"> • Normal dans l'ostéoporose primaire • Une anémie peut être l'indice d'une cause secondaire (myélome multiple, dénutrition avec ostéomalacie, etc.)
Électrophorèse des protéines sériques	<ul style="list-style-type: none"> • À considérer pour les patients qui présentent d'autres indices de néoplasie osseuse (hypercalcémie, anémie, insuffisance rénale, etc.), plus particulièrement encore chez ceux avec fractures vertébrales • Pic monoclonal possible dans le myélome multiple
Thyréostimuline (TSH)	<ul style="list-style-type: none"> • Normale dans l'ostéoporose primaire <ul style="list-style-type: none"> ○ Supprimée dans l'hyperthyroïdie primaire ou celle due au sur-traitement à la L-Thyroxine, ce qui peut accroître la résorption osseuse
Analyses biochimiques complémentaires	
Paramètres de laboratoire	Utilité / signification
Gamma GT	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentés, orientent vers une origine hépatique de l'élévation de la phosphatase alcaline
Vitesse de sédimentation / protéine C réactive	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ dans le myélome multiple et dans les causes inflammatoires de déformations des corps vertébraux
Anticorps anti-transglutaminases	<ul style="list-style-type: none"> • En présence d'une malabsorption

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE L'OSTÉOPOROSE

Mesures non-pharmacologiques

Avant même de considérer l'initiation d'un traitement pharmacologique de l'ostéoporose, les interventions visant à restreindre l'utilisation de médicaments susceptibles de l'aggraver (tableau 3), de même que la promotion de l'arrêt tabagique et d'une consommation modérée d'alcool et de café (< 2 consommations d'alcool et < 4 cafés par jour) sont à préconiser.

Puisque la prévention des chutes est intimement liée à la prise en charge optimale de l'ostéoporose, le dépistage des facteurs de risque de chute, tels que la prise de médicaments anticholinergiques ou sédatifs, la présence d'hypotension orthostatique, la faiblesse musculaire, la dénutrition, l'anxiété (syndrome post-chute), s'avère également important afin de minimiser le risque de fracture [21]. La mise en place d'un programme d'activités physiques, associé à une alimentation adéquate, est recommandée [22]. Pour en savoir davantage sur la gestion optimale des troubles de la mobilité et des chutes dans cette population, le lecteur est invité à consulter le guide « *Approche interprofessionnelle structurée des troubles de la mobilité en UCDG* », disponible sur le site web du RUSHGQ (www.rushgq.org) [23].

Plusieurs articles et guides de pratique soulignent aussi l'importance des protecteurs de hanche pour la prévention des fractures à ce site, mais dans la réalité, l'acceptabilité de ces derniers se révèlent malheureusement souvent assez faible chez la clientèle âgée des UCDG [24].

Traitement pharmacologique de première intention de l'ostéoporose primaire



Les patients hospitalisés en UCDG présentent plusieurs comorbidités (reflux gastro-œsophagien, dyspepsie, dysphagie, dénutrition, insuffisance rénale chronique, trouble cognitif, confinement au lit, etc.) dont il faudra tenir compte dans l'individualisation du choix thérapeutique. Le processus de prise de décision partagée prendra donc ici tout son sens.

Le calcium : Selon Ostéoporose Canada, chez tous les cinquante ans et plus, il faut viser un **apport quotidien total ≥ 1200 mg** (environ trois portions de produits laitiers par jour). Parce que le calcium provenant des aliments ne comporte

pas de risque cardiovasculaire, il apparaît raisonnable d'encourager d'abord la prise de calcium alimentaire avant d'envisager les suppléments. En effet, quelques études ont associé la prise de suppléments de calcium à un risque augmenté d'événements cardiovasculaires [25, 26]. Cependant, deux de ces études ont été publiées par le même auteur et présentent une méthodologie sous-optimale, plusieurs biais ainsi que des résultats contradictoires. De plus, d'autres recherches ont déjà démontré une diminution de la mortalité ou un effet neutre sur celle-ci avec la prise de calcium et de vitamine D [27-29]. La prudence commande malgré tout, pour plusieurs auteurs, de ne pas supplémenter au-delà de 1500 mg/jour.

Rappelons, de plus, que presque tous les essais thérapeutiques positifs en ostéoporose, avec les agents antirésorptifs (voir plus loin), ont été menés avec la prise associée de suppléments de vitamine D et d'au moins 1000 mg de calcium par jour. En effet, il ne semble pas sécuritaire d'utiliser ces molécules seules (risque d'hypocalcémie) et il importera donc, si on planifie d'initier pareil traitement pharmacologique, de donner une supplémentation quotidienne minimale de **500 mg** de calcium. Cette recommandation de 500 mg, plutôt que 1000 mg tel qu'utilisés dans les essais thérapeutiques, provient, en partie, de l'incertitude quant à la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium mais aussi de leur relative mauvaise tolérance chez les patients âgés [30]. Le tableau 5 présente les principales formulations de suppléments calciques et leurs particularités.

Tableau 5 : Suppléments calciques (tous disponibles avec ou sans vitamine D associée, à des concentrations diverses)

	Carbonate de calcium	Citrate de Calcium
Formulations disponibles	Comprimé, gélule, comprimé croquable ou liquide	Comprimé, gélule, comprimé croquable ou liquide
Exemples (<u>non exhaustifs</u>)	Cal-500 ^{MD} , Cal-D 400 ^{MD} , Carbocal-D 400 ^{MD} , LiquiCal-D ^{MD}	CitraCal D ^{MD} , M-Cal Citrate Liquide ^{MD}
Influence du pH gastrique	Oui, ↑ absorption en pH acide Possible efficacité réduite avec IPP	Non ou peu
Constipation	Oui, possible	Non ou moindre
Moment de prise	Avec de la nourriture - idéalement pendant ou après	Avec ou sans nourriture
Coût annuel	+	+ / ++
Remboursement RAMQ	Plusieurs formulations de carbonate et de citrate de calcium son couverts : consulter la liste des médicaments à jour de la RAMQ pour plus de détails.	
Médicament d'exception)	Code VA138 pour les formulations liquides Indication acceptée : « Pour les personnes qui ne peuvent recevoir des comprimés. »	

La vitamine D : Il existe un lien certain entre l'hypovitaminose D et l'incidence de fractures ostéoporotiques [31]. Cependant, les données divergent quant à l'effet de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence des fractures elles-mêmes. Selon plusieurs études, l'association de calcium et de vitamine D diminue l'incidence de fractures. Toutefois, l'effet de la vitamine D seule sur le risque fracturaire semble moins évident, et la question à savoir si le taux sérique de vitamine D est un simple marqueur de la maladie osseuse ou un réel facteur de risque modifiable reste controversée. Malgré tout, les lignes directrices et les consensus abondent tous dans le même sens : la vitamine D est recommandée dans la prise en charge optimale de l'ostéoporose et continue à constituer un des fondements de son traitement [32].

Selon Ostéoporose Canada, les patients de cinquante ans et plus qui présentent un risque modéré ou élevé d'ostéoporose doivent recevoir une **dose quotidienne minimale de 800 unités** de vitamine D₃. Cette dose pourrait atteindre 2 000 unités/jour sans nécessiter de suivi particulier [33]. Si un patient possède un très faible taux de vitamine D, une dose de charge peut être envisagée (p. ex. : vitamine D₃, 10 000 unités die pendant un mois, ou 50 000 unités 1 fois par semaine pendant 1 à 3 mois, ou encore 50 000 unités 2 fois par semaine pour 2 ou 3 semaines) [34-36]. Bien que ces doses semblent sécuritaires et efficaces pour augmenter plus rapidement les taux sériques de vitamine D, aucune étude à ce jour ne démontre la supériorité clinique de ces schémas posologiques pour prévenir de nouvelles fractures. Une forte dose annuelle de vitamine D (300 000 à 500 000 UI) administrée en une seule prise a été associée,

au contraire, à une augmentation du risque de fractures [37, 38]. Il est préférable d'utiliser la vitamine D₃ (cholécalférol) comme supplément en ostéoporose puisqu'à dose égale, son action est plus puissante que la vitamine D₂ (ergocalciférol). La vitamine D activée, comme l'alfacalcidol (1,25(OH)D₃ ou One-Alpha^{MD}) et le calcitriol (1,25(OH)₂D₃ ou Rocaltrol^{MD}), n'est pas indiquée en ostéoporose. En plus de ne pas permettre d'augmenter les réserves de 25(OH)vitamine D sérique, son utilisation peut mener à l'apparition d'hypercalcémie, d'hypercalciurie ou d'hyperphosphatémie, ce qui risque d'aggraver la maladie osseuse déjà présente. Elle sera donc strictement réservée à certains patients atteints d'une insuffisance rénale chronique significative associée à une maladie osseuse telle que l'hyperparathyroïdie secondaire.

Outre contribuer à l'homéostasie du calcium, la vitamine D améliore l'équilibre et la tonicité musculaire, ce qui diminuerait le risque de chute. Bien qu'une certaine controverse persiste sur cette question [39], il semble que la dose minimale pour prévenir les chutes serait de 400 UI de vitamine D₃ par jour [40].

Le dosage de la vitamine D est recommandé 3 à 4 mois après l'initiation de la supplémentation [33]. Un taux > à 75 nmol/l représente l'objectif souhaité pour observer une diminution des fractures, des chutes et des décès [41]. Lorsque cette cible thérapeutique est atteinte, il n'est plus nécessaire de redoser la vitamine D, à moins de comorbidités pouvant affecter son métabolisme ou d'une récurrence de fracture [42, 43].

Les médicaments antirésorptifs

Avant d'initier un tel traitement pharmacologique chez un patient ostéoporotique âgé fragile, il faut se questionner sur ses antécédents médicaux et ses comorbidités, sur son profil pharmacologique (présence d'interactions médicamenteuses), en plus de tenir compte de ses préférences personnelles et de ses désirs. Il est entre-autre important de noter que la prise optimale des bisphosphonates oraux est très souvent incertaine chez les patients atteints d'un trouble neurocognitif, même d'intensité légère.

De plus, il est primordial de s'interroger sur le pronostic vital des patients avant d'initier un traitement antirésorptif. Environ 20 % des femmes et 40% des hommes qui ont un fx de la hanche en mourront dans l'année suivant l'évènement fracturaire [17]. Les fractures de fragilité liées à l'ostéoporose peuvent entraîner de la douleur, des déformations, une dépression, une hospitalisation et une perte d'autonomie pouvant précipiter le besoin de relocalisation en CHSLD. Ainsi, une certaine portion des patients admis en UCDG pour une fracture est orientée en CHSLD suite à un échec de réadaptation. Certaines conditions de fragilité sont souvent présentes chez ces patients et compromettent leur pronostic vital (i.e. insuffisance terminale d'un organe (insuffisance cardiaque, rénale, pulmonaire), démence très avancée, dysphagie avec haut risque d'aspiration, cachexie, etc.). La pertinence d'initier un traitement au sein de cette population est plus qu'incertaine et peut parfois davantage nuire au patient qu'être bénéfique. Un pronostic vital d'au minimum 1 an est nécessaire pour considérer l'initiation d'un traitement antirésorptif.

La réalisation d'une collecte de données approfondie permet d'apprécier le rapport risques et bénéfices de l'initiation d'un traitement et de choisir un régime pharmacologique individualisé à chaque patient (tableau 6).

Le lecteur intéressé à en savoir davantage sur les principes généraux de la pharmacothérapie chez le sujet âgé peut se référer au « *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG* » du RUSHGQ [1].



Tableau 6 : Comparaison des différents traitements disponibles chez la personne âgée [44-48]

Molécules	Mécanisme d'action	Posologie	Précautions et contre-indications	Principaux effets secondaires	Coûts et remboursement RAMQ	Indication chez l'homme
Risédrontate (Actonel ^{MD})* (Actonel DR ^{MD})	Activité anti-ostéoclastique irréversible	35 mg p.o. Q1sem ou 5 mg p.o. ID ou 75 mg ID x 2 jours consécutifs/mois ou 150 mg 1fois/mois	Contre-indications : • Hypocalcémie • Chirurgie malabsorptive (ex. : dérivation biliopancréatique, Y-de-Roux) • Animalies oesophagiennes (ex. : Achalasie) Faible biodisponibilité (1%) d'où importance de toujours prendre le comprimé entier, en position verticale, à jeun, avec un verre d'eau, sans aucun autre médicament (surtout antiacides, calcium et fer car chélation)	Inconfort digestif, nausées, vomissements, œsophagite, gastrite, ulcère gastrique, douleur abdominale, diarrhées, constipation Avec traitement long terme : Ostéonécrose de la mâchoire (rare) et fractures atypiques (rare)	Original : 39\$/mois Générique : 9.70\$/mois Original : 55\$/mois Générique : 31,50\$/mois Remboursement : oui pour le 35 mg et le 5 mg Remboursement : non pour le 75 mg, le 150 mg et la formulation DR	Oui
Alendronate (Fosamax ^{MD})* Formulation contenant de la vitamine D ₃ (Fosavance ^{MD})	Activité anti-ostéoclastique irréversible	70 mg p.o. Q1sem ou 10 mg p.o. ID	L'Actonel DR peut être pris en mangeant car formulation à libération retardée, mais éviter prise avec IPP ou anti-H2 À éviter si : • Clcr < 30 ml/min** • Incapacité du patient à rester assis vertical > 30 minutes post-dose • Intolérance gastrique (RGO, dyspepsie). Attention à la prise concomitante d'AINS. • Incapacité à avaler un comprimé (médication NE DOIT PAS être écrasée)		10\$/mois 14,70\$/mois Remboursement : oui	Oui
Acide zolédronique (Aclasta ^{MD})	Activité anti-ostéoclastique irréversible	5 mg i.v. Q1an	Contre-indications : • Clcr < 35 ml/min • Hypocalcémie Précaution : • Utilisation concomitante de médicaments à haut potentiel néphrotoxique • Hypocalcémie non corrigée Favoriser une bonne hydratation la veille et le	Réaction pseudogrippale, fatigue, céphalée, ↑ transitoire de la créatinine sérique, hypocalcémie , nausées, vomissements, diarrhées, constipation Avec traitement long terme : Ostéonécrose de la mâchoire (rare) et fractures atypiques	Original : 668\$/année Générique : 335\$/année Remboursement : 1) Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez femmes ne pouvant recevoir bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication (demande médicament	Oui, demande patient d'exception

Molécules	Mécanisme d'action	Posologie	Précautions et contre-indications	Principaux effets secondaires	Coûts et remboursement RAMQ	Indication chez l'homme
			<p>jour de la perfusion.</p> <p>Possibilité de prendre acétaminophène pour diminuer les effets secondaires liés à la perfusion.</p>	(rare)	<p>d'exception : code MS153)</p> <p>2) Traitement de l'ostéoporose chez femme ayant présenté un échec thérapeutique au bisphosphonate oral (demande patient d'exception)</p>	
Dénosumab (Prolia ^{MD})*	Anticorps monoclonal RANKL : inhibe les ostéoclastes et les pré-ostéoclastes de façon réversible	60 mg s.c. Q6mois	<p>Si Clcr < 30 ml/min, risque important d'hypocalcémie : prévoir une calcémie 7 à 10 jours après l'injection</p> <p>Contre-indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypocalcémie <p>Précaution :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunosuppression 	<p>Cellulite et autres infections au site de l'injection, eczéma, rash, réaction d'hypersensibilité; arthralgies, douleurs osseuses, fatigue, asthénie, hypocalcémie; nausées, vomissements, diarrhées, constipation</p> <p>Avec traitement long terme : Ostéonécrose de la mâchoire (rare) et fractures atypiques (rare)</p>	<p>660\$/année</p> <p>Remboursement :</p> <p>1) Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez femmes ne pouvant recevoir bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication (demande médicament d'exception : code MS153)</p> <p>2) Traitement de l'ostéoporose chez femme ayant présenté un échec thérapeutique au bisphosphonate oral (demande patient d'exception)</p>	Oui, demande patient d'exception
Tériparatide (Fortéo ^{MD})	Analogue de la parathormone stimulant la production des ostéoblastes	20 µg s.c. ID pour une durée maximale d'utilisation de 24 mois	<p>Contre-indiqué si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clcr < 30 ml/min • Hypercalcémie • Hyperparathyroïdie • Maladie de Paget • Métastases osseuses (actives ou antécédents) • Ostéosarcome (actif ou antécédent) • Autre cancer osseux (actif ou antécédent) • Radiothérapie osseuse (active ou antécédent) 	<p>Nausées, arthralgies, étourdissements, hypotension, hypercalcémie transitoire, hypercalciurie, hyperuricémie transitoire</p> <p>Cas rapportés d'ostéosarcomes</p>	<p>809,73\$/mois</p> <p>Pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez femmes ménopausées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont l'ostéoporose fracturaire est documentée par un score T ≤ -3,0 et • qui présentent une réponse inadéquate à la prise continue d'un bisphosphonate (ou de raloxifène, si un bisphosphonate est contre-indiqué), c'est-à-dire qui présentent les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> a) Nouvelle fracture de fragilisation à la 	Oui, demande patient d'exception

Molécules	Mécanisme d'action	Posologie	Précautions et contre-indications	Principaux effets secondaires	Coûts et remboursement RAMQ	Indication chez l'homme
					<p>suite de la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 12 mois; ou b) Diminution significative de la densité minérale osseuse, sous le score T observé en prétraitement, malgré la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 24 mois. (demande médicament d'exception : http://www.ramq.gov.qc.ca/SiteCollectif/Document/professionnels/formulaires/8035.pdf)</p> <p>La durée maximale de l'autorisation est de 18 mois.</p>	

*Rappel : Si Clcr < 30 ml/min, toujours s'assurer d'éliminer une anomalie de l'axe phosphocalcique avant de considérer initier un traitement antirésorptif.

** La dose usuelle peut probablement être utilisée pour des Clcr entre 25 et 30 ml/min chez le rein âgé mais non pathologique. Aucune donnée dans la littérature, par ailleurs, ne supporte ni ne permet de recommander une diminution de la dose aux 2 semaines (pratique empirique).

Efficacité des traitements antirésorptifs

Les bisphosphonates augmentent la masse osseuse après 3 à 6 mois de traitement, ce qui se traduit déjà par une baisse de l'incidence de fractures après **6 à 12 mois** de traitement. De son côté, le Dénosumab diminue les marqueurs osseux de façon maximale une semaine après la première dose, et réduit lui aussi l'incidence de fracture après 6 à 12 mois de traitement [41]. Ce sont surtout les fractures vertébrales et de la hanche dont l'incidence est diminuée par leur usage (tableaux 7 et 8). L'analyse des études randomisées et des méta-analyses portant sur le traitement de l'ostéoporose chez les plus de soixante-quinze ans démontre que ces options pharmacologiques semblent efficaces et sécuritaires en gériatrie. Ces études n'incluent cependant que des femmes : moins de données sont disponibles quant à l'efficacité et l'innocuité des diverses molécules spécifiquement chez les hommes âgés. [44, 45, 48-51].

Pour réellement bénéficier du traitement, les patients doivent au moins être à **risque modéré ou élevé** de fracture ostéoporotique (38, 39, 40), ce que sont plusieurs des patients fragiles d'UCDG. L'âge seul n'est pas un argument suffisant pour initier un traitement antirésorptif. De la même manière, les facteurs de risque mineurs, tels que le tabagisme, les troubles d'équilibre ou un antécédent de ≤ 1 chute/an, ne justifient pas la mise en place d'un traitement pharmacologique autre que les suppléments de calcium et de vitamine D [52].

Tableau 7 : Efficacité des principaux agents antirésorptifs utilisés en fonction du type de fracture

Type de fracture	Traitement antirésorptif			Traitement stimulant la formation osseuse	
	Bisphosphonates			Denosumab	Tériparatide
	Alendronate	Riséronate	Acide zolédronique		
Vertébrale	✓	✓	✓	✓	✓
Hanche	✓	✓	✓	✓	-
Non vertébrale	✓	✓	✓	✓	✓

Tableau 8 : Résultats des principales études en ostéoporose chez les femmes de plus de 75 ans

Étude	Population	Incidence fractures après trois (3) ans de traitement % traitement vs % placebo	Effet du traitement vs placebo (valeur p)
FIT (Alendronate) (analyse post-HOC) [52]	Sous-groupe ≥ 75 ans, patients ≥ 1 fracture vertébrale antérieure (n = 539)	fracture vert. : 12 vs 19.4% fracture non-vert. : 17 vs 21.1%	RR: 0.62 (IC 0.41 - 0.94) RR: 0.8 (IC 0.54 - 1.17)
HIP (Risédronate) [53]	70-79 ans avec DMO -4.0 ou -3.0 et facteurs de risque (n = 5445) ≥ 80 ans avec uniquement facteurs de risque : la majorité n'avait pas d'antécédent fracturaire et peu de données sur leur DMO (n = 3886)	fracture hanche : 1.9 vs 3.2% fracture hanche : 4.2 vs 5.1%	RR: 0.6 (p = 0.009) RR: 0.8 (p = 0.35)
Meta-analyse HIP+VERT (Risédronate) [54]	≥ 80 ans, > 80% avec antécédent ≥ 1 fracture vertébrale (n = 1392)	fracture vert. : 18.2 vs 24.6 % fracture non-vert. : 14 vs 16.2%	RR: 0.56 (p < 0.003) RR: 0.86 (p = 0.66)
HORIZON (Acide zolédronique) (analyse post-HOC) [55, 56]	Sous-groupe ≥ 75 ans avec ostéoporose : T-score ≤ 2.5 ou antécédent de fracture vertébrale ou de la hanche (n = 1926)	fractures totales : 10.8 vs 16.6% fracture vert. : 1.1 vs 3.7% fracture non-vert. : 9.9 vs 13.7%	RR: 0.75 (p < 0.001) RR: 0.34 (p < 0.001) RR: 0.73 (p = 0.002)
FREEDOM (Dénosumab) (analyse post-HOC) [57, 58]	Sous-groupe ≥ 75 ans avec DMO < -2.5 ou antécédent de fracture vertébrale (n = 2471)	fracture hanche : 0.9 vs 2.3%	RR: 0.39 (p < 0.01)
FTP (Tériparatide) (analyse post-HOC) [59]	Sous-groupe ≥ 75 ans avec antécédent ≥ 1 fracture vertébrale (n = 244)	fracture vert. : 5.2 vs 15.1% fracture non-vert. : 3.2 vs 4.2%	RR: 0.35 (p < 0.05) RR: 0.75 (p = 0.66)

Il importe de souligner que ces essais cliniques n'incluaient que des femmes : bien qu'ils souffrent, eux aussi, d'ostéoporose pour laquelle on souhaitera les traiter, beaucoup moins de données sont disponibles quant à l'efficacité et l'innocuité de ces diverses molécules, spécifiquement chez les hommes âgés [45, 48-51]. À titre d'exemple, l'effet du Risédronate et de la Tériparatide sur le risque fracturaire n'a jamais été étudié chez les hommes : les seuls résultats obtenus chez cette population décrivent la variation de la DMO liée à l'utilisation de ces agents [44, 48].

Choix de la molécule antirésorptive

Les études suggèrent une efficacité assez semblable entre l'Alendronate et le Risédronate. Par exemple, dans l'étude FACT (Alendronate 70 mg po q 1sem vs Risédronate 35 mg po q 1sem pendant 12 mois, n = 1053), l'Alendronate augmentait la DMO (p < 0.005) et abaissait les marqueurs de résorption osseuse (p < 0.01) significativement comparativement au Risédronate, mais aucune mesure sur l'incidence de fractures n'a été prise [60]. Les résultats de l'étude REAL (n = 21 615, suivi de 7 mois) comparant ces mêmes molécules tendent, eux, vers une réduction de

l'incidence de fractures vertébrales et de la hanche dans le groupe Risédronate ($p = 0.03$) mais la dose d'Alendronate se situait entre 35 et 70 mg po q1sem et le NNT rapporté était de > 330 [61]. L'acide zolédronique aurait un potentiel antirésorptif supérieur aux bisphosphonates per os et diminuerait les marqueurs osseux plus rapidement qu'eux, mais aucune étude ne les compare quant à leur efficacité sur la prévention des fractures, ne lui conférant donc qu'un avantage théorique.

Il en va de même des comparaisons entre les bisphosphonates et le DénoSumab, qu'on pourrait croire supérieur pour prévenir les fractures non-vertébrales, étant donnée son action plus importante que celle des bisphosphonates au niveau de l'os cortical. Bien qu'ayant démontré une plus grande efficacité que l'Alendronate pour augmenter la DMO (étude DECIDE, $n = 1189$, suivi de douze mois) [62], rien dans la littérature ne permet jusqu'à maintenant de transposer cet avantage théorique dans un risque moindre d'événement fracturaire au plan clinique.

Innocuité à long terme des agents antirésorptifs

Bien que l'innocuité des diverses molécules chez l'ainé soit comparable à celle de la population adulte sur une période de trois ans dans la plupart des études [52-55, 57, 59], peu de données nous informent quant à la sécurité de ces agents à plus long terme dans un contexte spécifiquement gériatrique. Certaines études menées sur plusieurs années avec l'Alendronate (10 ans), le Risédronate (7 ans), l'acide zolédronique (9 ans) et le DénoSumab (10 ans) nous permettent cependant de savoir que ces molécules demeurent efficaces et généralement bien tolérées dans des populations ostéoporotiques ayant un âge moyen de 67 à 75 ans [63-67].

Complications à long terme des agents antirésorptifs

Les **fractures atypiques** [68] sont des fractures apparaissant spontanément à des sites non usuels (ex : diaphyse fémorale, ischion), souvent bilatérales, et pouvant provoquer des douleurs prodromales « inexplicables ». Une des hypothèses physiopathologiques qui prévaut est celle d'une inhibition « chronique » des ostéoclastes, avec un os qui devient « sidéré » ($\downarrow\downarrow\downarrow$ remodelage osseux) et peu à peu incapable de réparer ses micro-dommages.

L'**ostéonécrose de la mâchoire**, dont l'incidence est inférieure à 1/160 000, a quant à elle été décrite, dans 90% des cas, chez des sujets cancéreux recevant de hautes doses de bisphosphonates intraveineux. Il demeure tout de même prudent d'encourager les patients sous traitement antirésorptif à maintenir une excellente hygiène buccale et même d'envisager référer en médecine dentaire, avant de débiter la médication, ceux dont la santé buccodentaire est fortement compromise.

Ces complications ne sont pas l'apanage exclusif des bisphosphonates puisqu'elles ont aussi été anecdotiquement rapportées avec le DénoSumab.

Advenant la survenue de telles complications, le traitement antirésorptif doit évidemment être cessé. Si le patient apparaît à haut risque fracturaire, il est alors fortement recommandé de le référer à un spécialiste afin de déterminer la prise en charge optimale subséquente de son ostéoporose.

Congé thérapeutique sous agent antirésorptif ?

Les bisphosphonates sont fortement liés à l'hydroxyapatite et s'accumulent dans l'os, pouvant même y avoir une demi-vie de plusieurs années pour les patients fidèles à leur médication [63]. Lors de la résorption osseuse, le médicament est relargué dans la circulation, mais comme l'effet des bisphosphonates est de freiner cette résorption, la quantité libérée est assez faible. Par exemple, chez des sujets ayant pris de l'Alendronate pendant dix ans, on estime à peine au quart de la dose usuelle antérieure ce qui est retourné en circulation à l'arrêt (ex. : équivalent de 70 mg d'Alendronate par mois) [69]. Bien qu'ils demeureront pour un certaine période inférieurs aux valeurs prétraitement, il n'est pas étonnant, donc, à l'arrêt des bisphosphonates, d'assister assez vite à la ré-augmentation des marqueurs du remodelage osseux.

Une question légitime se pose : Y a-t-il un réel avantage clinique à poursuivre le traitement à long terme, ou si le patient peut miser sur l'effet résiduel de ces médicaments sur l'os [70, 71] ?

Une étude comparant l'effet résiduel d'un traitement de deux ans versus sept ans avec le Risédronate a documenté qu'un an après l'arrêt du médicament, les marqueurs de résorption osseuse et la DMO variaient de la même façon dans les deux groupes, suggérant ainsi que l'effet cumulatif du Risédronate serait limité [72].

L'étude VERT-NA [73], quant à elle, a démontré qu'un an après l'arrêt du traitement, le groupe sous Risédronate 5 mg id depuis trois ans présentait bel et bien une élévation des marqueurs de résorption osseuse et une diminution de la DMO, mais qu'une réduction du risque de nouvelles fractures (46%) persistait malgré tout par rapport au groupe ayant été sous placebo.

Une autre équipe a observé, au suivi de femmes âgées de 60 à 78 ans, que douze mois après l'arrêt d'un traitement de deux ans avec le Risédronate ou l'Alendronate, le risque de fracture de la hanche augmentait comparativement à celui des patientes qui avaient continué le traitement [74]. Fait intéressant, cette incidence accrue de fracture n'a cependant pas été retrouvée dans le sous-groupe ayant une bonne adhésion au traitement ($\geq 66\%$ de prise de la médication pendant au moins trois ans).

Par ailleurs, dans l'étude FLEX [63], 1099 femmes ont été aléatoirement randomisées pour recevoir Alendronate pendant dix ans versus changer pour un placebo après cinq ans. Le groupe traité pendant dix ans a vu son risque de fracture vertébrale réduit de 55% par le traitement (incidence 2.4% dans groupe traité vs 5.3% dans groupe placebo après 5 ans), mais aucune différence n'a été notée pour les fractures non vertébrales, sauf dans le sous-groupe avec DMO nettement basse à qui la poursuite du traitement conférait un avantage (diminution de 50% de ces fractures). Selon les auteurs, le NNT était de 25 chez les patients à haut risque ($DMO \leq 2.5$ ou ATCD fx vertébrale) alors qu'il se situait entre 50 et 300 pour ceux à plus faible risque.

Quant à l'acide zolédronique, un essai réalisé chez 1233 femmes post-ménopausées a confirmé que la poursuite de ce médicament après six ans de traitement permettait de maintenir une DMO supérieure et de réduire le risque de fracture vertébrale asymptomatique comparativement au groupe l'ayant cessé après seulement trois ans [65]. Cependant, le groupe ayant interrompu « précocément » son traitement a maintenu une DMO significativement supérieure à la DMO mesurée pré-traitement. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes quant aux fractures cliniques vertébrales et non-vertébrales. Ces données suggèrent que l'acide zolédronique aurait un effet résiduel significatif jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement. De ce fait, comme alternative au congé thérapeutique, bien que l'efficacité clinique à long terme de ce régime ne soit pas connue, des patients à risque fracturaire faible ou modéré pourraient peut-être bénéficier d'un traitement administré aux 2 à 3 ans plutôt qu'à chaque année [75, 76].

Ainsi, même s'il est généralement admis que les bisphosphonates possèdent une efficacité résiduelle jusqu'à 2 à 5 ans après l'arrêt du traitement [63, 64, 73], il est important de noter que la durée de l'effet résiduel des diverses molécules varie, et qu'il n'est ainsi pas possible d'extrapoler les données d'une molécule à l'autre. De plus, cet effet résiduel semble nécessiter un traitement initial d'au moins trois ans, avec une très bonne observance [72]. Bien que l'instauration d'un congé thérapeutique puisse être envisagée chez certains patients, la poursuite d'un bisphosphonate à long terme semble plus efficace que l'arrêt du traitement chez les patients à risque élevé de fracture, sans altération de la réponse clinique avec le temps [64].

En somme, la décision de cesser ou non un bisphosphonate doit prioritairement tenir compte de la **sévérité de l'ostéoporose (risque fracturaire)**, et secondairement, de la **durée cumulée de l'exposition au traitement** et de la **fidélité** à ce dernier (tableau 9).

Tableau 9 : Congé thérapeutique des bisphosphonates en fonction du risque fracturaire

	Haut risque de fracture	Risque modéré de fracture	Faible risque de fracture
Traitement initial minimal avant de considérer un congé	10 ans	5 à 10 ans (ou 3 ans avec acide zolédronique)	3 à 5 ans
Congé thérapeutique	Possible, pendant un à deux ans, puis reprendre le traitement. Considérer la prise d'un autre agent pendant congé thérapeutique. *** Bénéfice probable à poursuivre le traitement au-delà de 10 ans si bonne tolérance ***	Oui, pendant trois à cinq ans, ou jusqu'à l'apparition d'une nouvelle fracture (ou lorsque DMO baisse de façon significative si cet examen est fait).	Réévaluer l'indication du traitement : il n'est probablement plus indiqué et peut être simplement cessé et éventuellement réintroduit, si le risque ostéoporotique augmente.
Exemple	Patiente de 80 ans avec T-score -3.8, sous corticothérapie pour polyarthrite rhumatoïde et fracture de la hanche récente : on traite pendant 10 ans minimalement, puis changement de traitement vs poursuite si bien toléré.	Patiente de 70 ans, T-score -2.7 lors du diagnostic, petit poids, tabac cessé x 6 mois, traitée depuis 8 ans avec bisphosphonates : considérer congé thérapeutique.	Patiente de 65 ans, avec T-score initial de -2.6, aucun facteur de risque, sous bisphosphonates depuis cinq ans : considérer arrêt de traitement.

En ce qui concerne le Dénosumab, l'effet sur l'os est complètement réversible six mois après l'arrêt du traitement et planifier un congé thérapeutique n'est donc pas possible avec cette molécule.

Pour résumer la prise en charge de première intention de l'ostéoporose, il importe de bien choisir les patients à traiter **selon leur profil de risque** et leurs antécédents médicaux. La prise de calcium et de vitamine D demeure essentielle pour **tous les patients ostéoporotiques**, et il est pertinent d'ajouter un traitement antirésorptif chez les patients à haut risque de fracture, même âgé, **tant qu'ils demeurent ambulants** et que leur **pronostic vital soit estimé à plus d'un an**. Les risques et les bénéfices des divers traitements disponibles doivent être évalués, et le régime pharmacologique, choisi de manière individualisée et adaptée à chaque patient.

Volontairement, la présente fiche ne discute pas de la calcitonine inhalée, désormais retirée du marché, de l'hormonothérapie ni du Raloxifène, qui possède une efficacité limitée et un profil d'innocuité préoccupant, parce que l'efficacité de ces approches en termes de réduction du risque fracturaire est désormais largement supplantée par celle des médicaments antirésorptifs présentés précédemment.

Traitement pharmacologique de seconde intention de l'ostéoporose primaire

Environ 10% des patients traités avec des bisphosphonates vont quand même subir une fracture dans les cinq ans suivant le début de leur traitement. **L'échec thérapeutique** se définit par la survenue, sous traitement, d'une nouvelle fracture : soit une fracture vertébrale après plus d'un an de traitement, soit une fracture de hanche ou du bassin après dix-huit mois, dans les deux cas chez un patient fidèle à son traitement ($\geq 80\%$ de renouvellement des médicaments).

Face à l'échec thérapeutique, il faut donc d'abord revoir **l'observance** au traitement. Les données de la RAMQ publiées en 2007 démontrent un taux d'abandon du traitement antirésorptif oral de 62% à dix-huit mois [77]. Les données d'un portrait de l'INESSS publié en 2014 sur l'usage des bisphosphonates et du dénosumab chez les personnes de cinquante ans ou plus souffrant d'ostéoporose couvertes par le régime public d'assurance médicaments vont dans le même sens [78]. Selon une étude américaine [79], les femmes qui prenaient plus de quatre autres médicaments dans l'année précédant le début du traitement par des bisphosphonates (commun chez la clientèle d'UCDG !) présentaient 21% plus de risque d'arrêter leur traitement antirésorptif hebdomadaire que celles qui en prenaient moins de quatre. Si un patient prend la médication moins de 50% du temps, il y aura évidemment réduction de l'efficacité du traitement et augmentation du risque de fracture [80]. Cette considération est particulièrement cruciale chez la patientèle avec trouble neuro-cognitif vivant seul à domicile.

Il faut aussi vérifier la **façon de prendre les bisphosphonates**, car si la prise à jeun, avec un verre d'eau, sans aucun autre médicament, n'est pas respectée, la médication ne sera pas absorbée de façon optimale (biodisponibilité maximale d'à peine 1% dans des conditions idéales). Dans une étude ontarienne de 2010 conduite dans huit milieux de soins de longue durée, seulement 52% du personnel infirmier connaissaient les exigences de la prise de ces médicaments [81]. Aucune donnée comparable pour les milieux de soins québécois de courte ou de longue durée n'a pu être retrouvée.

C'est dans ce contexte d'échec thérapeutique qu'il peut devenir intéressant de doser le **C-télopeptide (CTX)**, un marqueur de la résorption osseuse (tableau 3). L'examen doit être réalisé après un jeûne de douze heures et prélevé avant 10h00, car il existe un cycle nyctéméral du CTX et la valeur la plus basse survient tôt le matin. L'effet optimal de la médication sur le remodelage osseux (réduction de la résorption) est reflété par un résultat < 0.3 ng/mL. Ainsi, une valeur élevée pourra suggérer un traitement antirésorptif non pris ou « mal » pris. Toutefois, l'insuffisance rénale (clcr < 30 ml/min) peut faussement augmenter le CTX en raison de son élimination par le rein. Le CTX peut également demeurer élevé après une fracture et ce, jusqu'à 6 à 12 mois post-événement. Finalement, une hausse du CTX peut aussi être associée à d'autres pathologies osseuses, comme des métastases, ou aux effets de plusieurs médicaments sur l'os [82].

Si le patient est fidèle à sa médication, il conviendra ensuite de répéter le bilan d'ostéoporose en incluant un dosage de **vitamine D**. Les patients qui possèdent un taux inférieur à 75 nmol/l sont quatre fois plus susceptibles de répondre de manière inadéquate aux bisphosphonates [83, 84]. Une majoration de la dose de vitamine D (voire une dose de charge) pourra donc être indiquée. La récurrence de fracture sous bisphosphonates peut aussi être révélatrice d'une autre maladie osseuse sous-jacente, qu'auraient même pu potentiellement aggraver les bisphosphonates [85, 86]. Des entités plus rares, ayant pu échapper à l'évaluation initiale, doivent ainsi être rigoureusement recherchées à cette étape (tableau 4).

En cas de non-observance à la médication per os ou face à une malabsorption, le traitement pourra être modifié pour un agent antirésorptif utilisant la **voie parentérale**, tel l'acide zolédronique intra-veineux annuellement, ou le Déno-sumab sous-cutané aux six mois.

Tériparatide

Si le bilan est négatif et que le patient est fidèle au traitement, il pourrait devenir candidat à recevoir la Tériparatide. Seul agent formateur disponible actuellement, cette médication est très efficace pour réduire les fractures vertébrales et non vertébrales en ostéoporose sévère. L'expertise du spécialiste peut toutefois être nécessaire pour sa prescription. Selon le résultat de la densité minérale osseuse (examen exigé), elle sera prescrite « une fois dans la vie », comme « médicament ou patient d'exception » (tableau 6), pour une période maximale de 18 à 24 mois. La Tériparatide augmente la masse osseuse de façon significative, surtout au niveau de la colonne lombaire, mais elle n'a aucun effet résiduel à l'arrêt du traitement. Un relais doit donc s'effectuer à la suite avec, à nouveau, un agent antirésorptif (le plus souvent le Déno-sumab dans ce contexte). La Tériparatide constitue une alternative valable chez les patients présentant une fracture atypique pour lesquels les agents antirésorptifs deviennent contre-indiqués. On doit s'abstenir de l'utiliser chez les patients ayant reçu de la radiothérapie ou chez les porteurs d'une maladie de Paget osseuse. Suite à l'amorce de la Tériparatide, il faut assurer un suivi de la calcémie après le premier mois puis aux six mois pour la durée du traitement. La fonction rénale et la phosphatase alcaline doivent aussi être monitorées aux six mois. Il ne faudra toutefois pas s'inquiéter d'une légère hausse du calcium et de la phosphatase alcaline qui reflète la formation osseuse. Outre la surveillance biologique, les principales autres contraintes de cette thérapie sont la nécessité d'une injection sous-cutanée quotidienne et le coût (tableau 6).

En ostéoporose sévère, la **combinaison** de traitement peut-elle présenter des avantages ? L'association Alendronate et Tériparatide a produit des résultats contradictoires [87, 88]. Celle de l'acide zolédronique avec la Tériparatide a amélioré la DMO des sites non vertébraux [89]. Finalement, dans l'étude DATA [90, 91], la combinaison du Déno-sumab avec la Tériparatide pendant douze mois a augmenté la DMO de façon plus significative que chacune des molécules

prise seule, mais les bénéfices en termes de réduction du risque fracturaire n'ont pas été évalués et les auteurs concluent que davantage d'études sont nécessaires pour statuer sur la sécurité d'un pareil régime thérapeutique.

CONCLUSION

L'ostéoporose est un phénomène universel du vieillissement. Le degré de raréfaction osseuse sera influencé par des facteurs génétiques autant qu'environnementaux. Investir tôt dans sa santé osseuse par des habitudes de vie saines (apports alimentaires optimaux en calcium et en vitamine D, activités physiques régulières, abstention tabagique et d'alcool, etc.) demeure la clé pour conserver un capital osseux nettement au-dessus du seuil fracturaire avec l'avancée en âge. Bien qu'on puisse espérer que les prochaines générations de personnes vieillissantes auront su préserver une meilleure santé osseuse, celles qui séjournent actuellement dans nos UCDG et qui cumulent souvent plusieurs facteurs de risque supplémentaires se retrouvent encore à risque élevé de fracture, d'autant qu'elles associeront aussi fréquemment un risque de chute significatif. Ces aînés fragiles consomment généralement déjà une lourde pharmacothérapie qu'on souhaitera réduire à ce qui est approprié. Tout le présent guide y est dédié. Si, dans plusieurs domaines, la médication pourra effectivement être judicieusement revue à la baisse, la gestion appropriée de l'ostéoporose commandera, elle, plus souvent, l'ajout de médicaments. Ainsi, à défaut de rencontrer les besoins quotidiens minimaux de calcium (1200 mg/jr) et de vitamine D (800 UI/jr) par l'alimentation, l'ajout de suppléments per os sera souvent indiqué, ce que supportent même les plus récents critères STOPP-START de 2015 (66). De plus, chez les sujets toujours ambulants ayant une espérance de vie supérieure à un an et présentant un haut risque fracturaire (ex. : fracture de fragilisation antérieure), l'introduction d'un agent antirésorptif (bisphosphonate oral en première intention) s'avérera souvent bénéfique, compte tenu de la rapidité avec laquelle les effets positifs sur l'os et les complications fracturaires se font sentir (< 12 mois). Évidemment, le poids des bénéfices doit être comparé chaque fois à celui des inconvénients, compte tenu des comorbidités du patient et des précautions propres à ces molécules. Un effort devra ici être consenti de la part de l'équipe traitante de l'UCDG, en collaboration étroite avec le pharmacien communautaire, afin de **supporter le patient dans son adhésion et sa persistance au traitement**. Si les coûts de santé générés par la morbidité de l'ostéoporose sont préoccupants, un des moyens de tendre vers leur réduction est sans contredit d'accompagner le patient pour qu'il prenne correctement sa médication. À l'instar de nombreuses autres conditions de santé chroniques, **l'éducation est au cœur des prérequis de la prescription appropriée en ostéoporose**.



CAS CLINIQUE I

Madame K. C. est une droitnière de 84 ans admise sur votre UCDG pour investigation d'une chute syncopale ayant occasionné une fracture de son poignet droit. Des accès de fibrillation auriculaire rapide ont été notés pendant son séjour à l'urgence. Elle est connue porteuse d'une hypertension artérielle, d'une dyslipidémie, d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine à 38 cc/min), d'une hypothyroïdie primaire et d'une dyspepsie chronique. En conséquence, sa médication usuelle comporte de l'Amlodipine (Norvasc^{MD}) 7,5 mg po die, du Ramipril (Altace^{MD}) 10 mg po die, du Rosuvastatin (Crestor^{MD}) 10 mg 1 co po die, de la Lévothyroxine (Synthroïd^{MD}) 125 µg 1 co po die) et du Pantoprazole (Pantoloc^{MD}) 40 mg 1 co po die.

Approche initiale

Le bilan étiologique de la chute confirme rapidement la fibrillation auriculaire. De plus, une hypotension orthostatique est documentée. L'Amlodipine est donc remplacé par une petite dose de Bisoprolol (Monacor^{MD}) [92] et une anticoagulation orale est amorcée avec la Warfarine (Coumadin^{MD}) [93]. Les examens complémentaires révèlent une formule sanguine normale sauf pour une discrète anémie à 109 g/l, légèrement macrocytaire, avec vitamine B₁₂ diminuée. Une suppléance est initiée. La TSH est supprimée avec une T₄ au-dessus de la normale pour le laboratoire.

La fonction rénale est stable, les électrolytes sont normaux tout comme le bilan phosphocalcique, mais l'albumine est légèrement abaissée à 27 g/l. Madame reconnaît moins manger depuis quelques semaines en raison d'une douleur lombaire qui l'a empêchée de sortir faire ses courses. La radiographie lombaire n'a pas encore été faite mais déjà, la vue latérale de son cliché pulmonaire démontre une importante ostéopénie de toutes les vertèbres dorsales (raréfaction de l'os trabéculaire) avec de nombreuses déformations en « poisson », le mur moyen étant diminué de 30% par rapport aux murs antérieur et postérieur de chaque vertèbre touchée.

Mi-séjour

Déjà, vous suspectez une ostéoporose fracturaire chez Mme K. C. La radiographie lombaire confirme sensiblement les mêmes trouvailles qu'au niveau dorsal avec une fracture plus importante de L₄ qui prend un aspect « en galette ». Aucun signe de malignité n'est décrit (pas de lésion lytique ou blastique associée, éléments postérieurs préservés) et vous concluez à des fractures vertébrales de fragilisation, tout comme celle à son poignet. La plupart ayant été asymptomatiques, comme c'est souvent le cas, vous attribuez tout de même la douleur lombaire récente à l'écrasement de L₄. Vous débutez une analgésie régulière sous forme d'acétaminophène, auquel vous ajoutez de la calcitonine sous-cutanée, pour ses propriétés antalgiques en douleur osseuse aiguë. Comme il se doit, vous complétez le bilan d'ostéoporose par un dosage de la PTH (normale) et une électrophorèse des protéines compte tenu de l'anémie et de l'insuffisance rénale notées (normale, pas d'indice de myélome). Vous n'entrevoyez pas faire d'ostéodensitométrie, vous disant que peu importe son score T, Madame demeure dans le groupe à risque fracturaire élevé. Ne vous a-t-elle pas aussi avoué avoir perdu presque 3 cm depuis ses 75 ans ? Du haut de son 5'2" et avec ses 54 kg, son échelle FRAX confirme son haut niveau de risque et lui prédit 20% de probabilité de fracture dans les 10 prochaines années.

Planification au congé / suivi

Madame est maintenant plus confortable au plan lombaire, sa fibrillation auriculaire est bien contrôlée et son anticoagulation est stable. Encore souvent couchée, elle envisage aller en convalescence, compte tenu des incapacités temporaires générées par sa fracture du poignet. Elle trouve cependant qu'elle prend trop de pilules... Vous vous apprêtez à lui parler de suppléments en calcium et en vitamine D... De fait, l'enquête conduite par la nutritionniste de votre unité confirme des apports alimentaires insuffisants en ces nutriments. Madame n'aime pas les produits laitiers et n'entrevoit pas en accroître les apports dans son alimentation malgré vos encouragements. Vous jugez inutile, à ce stade-ci, de doser sa vitamine D sérique, convaincu qu'elle serait de toute façon abaissée et que le résultat ne changerait pas votre conduite. Vous expliquez à Mme K. C. que « la fracture prédit la fracture » et que sans traitement, elle risque fort de connaître d'autres événements fracturaires, compte tenu que son espérance de vie qui vous apparaît assez bonne (+/- 10 ans) (1). Elle accepte la prescription de 500 mg po DIE de citrate de calcium (préféré au carbonate car madame redoute la constipation) et de 10 000 unités de vitamine D par semaine (conformité avec les critères de STOPP/START) [94]. Vous concédez toutefois qu'il n'y a pas d'urgence à initier en plus une médication antirésorptive et qu'à ce moment-ci, avoir ajusté à la baisse sa dose de Lévothyroxine et sevré son inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut suffire (conformité avec les critères de BEERS) [95].

Le congé est donné à Mme K. C. Vous lui avez expliqué l'importance de l'activité physique et de la saine alimentation pour la prévention des chutes et la préservation de sa santé osseuse. Elle profitera du programme PIED (Programme Intégré d'Équilibre Dynamique) de sa localité dès que sa convalescence sera terminée. Vous lui avez parlé des protecteurs de hanche mais la coquetterie l'a emporté sur la sécurité. Un rendez-vous de contrôle est prévu dans trois mois. Si elle retrouve sa pleine mobilité dans les semaines à venir, vous projetez ajouter à sa pharmacopée un bisphosphonate per os hebdomadaire, indistinctement Alendronate ou Risédronate puisque même efficacité, mêmes précautions et même coût. Au préalable, vous vous assurerez de la normalisation de sa fonction thyroïdienne et vous réévaluerez ses symptômes digestifs hauts (précaution si réapparition des symptômes dyspeptiques sans IPP, pourrait alors contre-indiquer le bisphosphonate per os, vous incitant alors à plutôt considérer la médication parentérale telle que l'acide zolédronique ou le Dénosumab). Il deviendra alors aussi pertinent de doser la vitamine D puisqu'une valeur

≥ 75 nmol/l est nécessaire pour que les autres traitements de l'ostéoporose produisent les résultats escomptés. La fonction rénale devra également être revérifiée compte tenu des mises en garde pour les clairances de la créatinine inférieures à 30 ml/min avec ces médicaments. À la fille inquiète de madame qui insiste pour que vous débutiez dès maintenant la médication, vous ajoutez que sa mère est encore souvent alitée et que vous craignez les complications œsophagiennes dans ce contexte (vous avez, d'ailleurs, l'habitude d'interrompre les bisphosphonates per os, jusqu'à reverticalisation suffisante, chez vos patients hospitalisés qui en prennent déjà !). De plus, comme la résorption osseuse au site des fractures est une étape nécessaire à la formation d'os neuf ensuite, vous ne voulez pas nuire à la guérison des fractures actuelles. Bien que la fibrillation auriculaire ait été rapportée dans une seule étude comme complication potentielle des bisphosphonates (étude HORIZON avec l'acide zolédronique) [46], vous jugez toujours les bénéfices de cette médication supérieurs aux risques chez madame.

CAS CLINIQUE II

Monsieur A. G. est un frêle parkinsonien de 79 ans, maintenant stade 4/5, encore intègre au plan cognitif mais avec des fluctuations motrices importantes et une dysphagie. Il est admis pour une fracture de la hanche suite à une chute de sa hauteur dans une période dyskinétique. Opéré il y a une semaine, il a été transféré à l'UCDG pour une prise en charge plus globale. Il n'a pas vraiment d'autres problèmes de santé que sa maladie de Parkinson diagnostiquée il y a 8 ans, mais il se sait aussi porteur d'une ostéoporose, avec fractures de la clavicule gauche en 2007 et du bassin en 2008. Sa médication habituelle est faite de L-Dopa (Sinemet^{MD}) 100/25 1 co po tid + CR 200/50 1 co po HS, Entacapone (Comtan^{MD}) 200 mg po qid, Dompéridone (Motilium^{MD}) 10 mg 1 co po tid, calcium et vitamine D (Cal-D^{MD}) 500mg/400 UI 1 co po DIE et Alendronate (Fosamax^{MD}) 70 mg po 1x/semaine, ce dernier lui étant prescrit depuis 2008. Il habite encore à domicile avec sa femme de 84 ans, elle aussi en perte d'autonomie. Tous deux reçoivent des services intensifs du CLSC.

Approche initiale

Monsieur vous raconte qu'il ne comprend pas s'être cassé la hanche, ayant pourtant en partie amorti sa chute en tentant de se retenir sur le bord de son lit. L'impact lui a paru léger pour résulter en pareille fracture. Vous lui expliquez qu'il s'agit d'une nouvelle fracture de fragilisation et qu'en conséquence, vous devrez réévaluer son traitement d'ostéoporose en parallèle d'ajuster ses antiparkinsoniens afin de réduire son risque de chute (voir fiche « Gestion des antiparkinsoniens en UCDG ») [96]. Vous vérifiez d'abord sa fidélité à la prise de ses médicaments. Il vous avoue que dans les derniers mois, il prenait moins souvent les comprimés de Cal-D^{MD} parce qu'il avait de la difficulté à les avaler avec sa dysphagie et qu'il leur attribuait également une exacerbation de sa constipation usuelle. Pour ce qui est de l'Alendronate, il continuait à le prendre « religieusement » à jeun, chaque dimanche matin, dès son réveil, alors que les autres pilules étaient plutôt prises une heure plus tard, au déjeuner.



Mi-séjour

Son dosage de vitamine D confirme l'insuffisance (40 nmol/l). Comme il se doit, vous avez aussi répété une investigation à la recherche d'une cause secondaire d'ostéoporose, monsieur ayant pu développer une nouvelle maladie osseuse. Tout le bilan de base, dont la fonction rénale (clcr 51 ml/min), est normal ainsi que la calcémie, le phosphore, la phosphatase alcaline, la PTH, la sédimentation et l'électrophorèse des protéines sériques. Tout au plus documentez-vous une hypoalbuminémie attribuable aux apports diminués en raison de la dysphagie, mais sans évidence de malabsorption par ailleurs. Vous n'avez toutefois pas demandé le dosage du C-télopeptide (CTX) puisque la fracture récente en aurait de toute façon élevé le résultat. Puisqu'avec l'ajustement fructueux de ses antiparkinsoniens, la dysphagie semble améliorée, monsieur compte augmenter ses apports et consommer davantage de produits laitiers. En conséquence, vous abandonnez l'idée de doses de charge en vitamine D. La pharmacienne de l'unité propose de remplacer les comprimés de Cal-D^{MD} par la prise quotidienne d'une formulation liquide de citrate de calcium (500 mg)

avec de la vitamine D (1000 unités), ce qui constitue une majoration pertinente de la dose de cette vitamine, sera plus facile à ingérer par monsieur et réduira peut-être le problème de constipation.

Planification au congé / suivi

L'évolution est favorable, mais pas suffisamment pour permettre un retour sécuritaire de Monsieur à domicile et il sera prochainement transféré en milieu d'hébergement, compte tenu de son profil fonctionnel et de sa grande perte de mobilité (désormais confiné au fauteuil de marche avec aide importante aux transferts). Le médecin qui l'y accueillera souhaite recevoir vos recommandations pour son traitement d'ostéoporose. Le patient présente un « échec » à son traitement ostéoporotique, probablement, en partie, causé par son déficit en vitamine D (fidélité des derniers mois affectée par les difficultés de déglutition), et il est indéniablement à haut risque de fracture (fracture de hanche récente). Même si Monsieur est sous traitement depuis huit ans déjà et que vous pourriez commencer à redouter un peu les complications de l'usage à long terme de ces molécules (fractures atypiques, ostéonécrose de la mâchoire), vous estimez que les bénéfices du traitement continuent à surpasser les inconvénients potentiels. Cependant, plusieurs éléments cliniques compliquent sa situation et soulèvent des enjeux sérieux.

D'abord, compte tenu de la dysphagie, vous êtes hésitant à poursuivre un bisphosphonate per os, redoutant, entre autres choses, les risques d'ulcère œsophagien. Vous faites ici face à plusieurs alternatives. Vous pourriez considérer simplement passer à la voie parentérale avec l'acide zolédronique (Aclasta^{MD}) 5mg iv annuellement en « patient d'exception », un agent théoriquement supérieur à ses congénères per os pour diminuer la résorption osseuse, mais le coût vous apparaît légèrement prohibitif, bien que celui d'une autre fracture de hanche soit encore plus élevé. De plus, puisque Monsieur était fidèle à sa médication orale, vous n'êtes pas convaincu d'un réel avantage pour sa santé osseuse. Vous envisagez la Téréparatide (Fortéo^{MD}) mais vous ne disposez pas d'une DMO pour en obtenir l'autorisation et Monsieur A. G., en dépit de vos explications sur la stratification de son risque fracturaire, refuse catégoriquement de subir cet examen. Vous lui proposez donc le passage au Dénosumab (Prolia^{md}) 60 mg sous-cutané aux six mois (demande patient d'exception chez l'homme), même s'il n'est pas clairement supérieur aux bisphosphonates pour réduire l'incidence des fractures cliniques. Il possède une activité accrue sur les marqueurs osseux et pourrait ainsi constituer une option de remplacement intéressante à l'alendronate. Toutefois, Monsieur A. G. réitère que pour lui, désormais, compte tenu de sa qualité de vie, le choix le plus acceptable est de cesser l'Alendronate, sans relais autre que la poursuite du calcium et la majoration de la vitamine D, tant qu'il sera capable de les prendre sous forme liquide. Il est conscient qu'avec la sévérité et l'évolution de sa maladie de Parkinson, sa mobilité deviendra de plus en plus réduite dans les mois à venir et qu'il demeure à risque de chute. Puisqu'il a pris correctement son bisphosphonate pendant plusieurs années (> 3 ans), il espère continuer à tirer profit de ce qui reste de médicament « emmagasiné » dans son squelette pour quelques mois/années encore, tout en comprenant que cet effet protecteur résiduel est moindre que les bénéfices qu'il retirerait probablement de la poursuite d'un agent antirésorptif. Après discussion, vous vous ralliez à sa décision : bien que son pronostic vital puisse être supérieur à un an, c'est davantage ici l'enjeu d'une grabatisation prochaine et d'une qualité de vie diminuée qui vous modère.

Toutefois, un compromis intéressant pourrait-être d'administrer **une seule dose d'Aclasta 5 mg** intraveineux pendant que le patient est encore hospitalisé. Ce médicament est en effet accessible dans les établissements de santé à un prix très réduit (moins de 30\$ par dose), et puisque l'on sait que l'Aclasta possède une activité résiduelle importante (potentiellement jusqu'à trois ans selon certaines études), cela peut probablement avoir un effet protecteur pour les prochaines années à venir, et donc possiblement jusqu'au décès du patient.



ANNEXE 1 - RÉFÉRENCES

1. Kergoat MJ, Gilbert S, Gravel J, Hill J, Hoang LUA, Latour J, Loontjens B, Morin M, Papillon-Ferland L, Paré C *et al*: **Guide de gestion médicamenteuse en UCDG**. Montréal (Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2015.
2. Seeman E: **The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men**. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003, **32**(1):25-38.
3. Duque G, Demontiero O, Troen BR: **Osteoporosis**. In: *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, Seventh Edition*. Edited by Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, Ritchie C. New York, United States: McGraw-Hill Education; 2016.
4. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM: **Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover**. *Endocr Rev* 1996, **17**(4):333-368.
5. Delmas PD, Stenner D, Wahner HW, Mann KG, Riggs BL: **Increase in serum bone gamma-carboxyglutamic acid protein with aging in women. Implications for the mechanism of age-related bone loss**. *The Journal of clinical investigation* 1983, **71**(5):1316-1321.
6. Van Hoof VO, De Broe ME: **Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns**. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1994, **31**(3):197-293.
7. Yasumura S, Aloia JF, Gundberg CM, Yeh J, Vaswani AN, Yuen K, Lo Monte AF, Ellis KJ, Cohn SH: **Serum osteocalcin and total body calcium in normal pre- and postmenopausal women and postmenopausal osteoporotic patients**. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1987, **64**(4):681-685.
8. Gundberg CM, Looker AC, Nieman SD, Calvo MS: **Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity**. *Bone* 2002, **31**(6):703-708.
9. Manolagas SC: **Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis**. *Endocr Rev* 2000, **21**(2):115-137.
10. Ostéoporose Canada (site internet): **Qu'est-ce que l'ostéoporose?**; 2017, <http://www.osteoporosecanada.ca/osteoporose-et-vous/quest-ce-que-osteoporose/> [consulté le 9 février 2017].
11. Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, Bessant J, Brown JP: **Recognizing osteoporosis and its consequences in Quebec (ROCQ): background, rationale, and methods of an anti-fracture patient health-management programme**. *Contemp Clin Trials* 2008, **29**(2):194-210.
12. Statistiques Canada: **Étude : Ostéoporose, calcium et vitamine D**; 2011, <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/110720/dq110720b-fra.htm> [consulté le 8 février 2017].
13. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA: **Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated**. *Med J Aust* 2004, **180**(5 Suppl):S18-22.
14. Lim SY, Lim JH, Nguyen D, Okamura R, Amiri HM, Calmes M, Nugent K: **Screening for osteoporosis in men aged 70 years and older in a primary care setting in the United States**. *Am J Mens Health* 2013, **7**(4):350-354.
15. Hopkins RB, Pullenayegum E, Goeree R, Adachi JD, Papaioannou A, Leslie WD, Tarride JE, Thabane L: **Estimation of the lifetime risk of hip fracture for women and men in Canada**. *Osteoporos Int* 2012, **23**(3):921-927.
16. Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, Bessant J, Brown JP: **The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture**. *Osteoporos Int* 2008, **19**(1):79-86.
17. Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada: **2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada**. *CMAJ* 2002, **167**(10):suppl S1-S34.
18. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D, Tenenhouse A, Pickard L, Olszynski WP, Davison KS *et al*: **The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study**. *Osteoporos Int* 2008, **19**(4):581-587.
19. Giangregorio LM, Jantzi M, Papaioannou A, Hirdes J, Maxwell CJ, Poss JW: **Osteoporosis management among residents living in long-term care**. *Osteoporos Int* 2009, **20**(9):1471-1478.
20. Kraenzlin ME: **[Swiss guidance for the diagnosis and management of osteoporosis]**. *Revue médicale suisse* 2013, **9**(390):1272, 1274-1278.
21. Gates BJ, Sonnett TE, Duvall CA, Dobbins EK: **Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients**. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009, **7**(6):293-323.
22. Champoux N, Lafleur M, Bertrand B, Gilbert S, Latour J, Kergoat MJ: **[Management of osteoporosis in**

- short-term geriatric units]. *Can Fam Physician* 2010, **56**(4):e142-149.
23. Latour J, Kergoat M-J, Vu TTM, Dubé F, Duquette L, Forget C, Fortier C, Regnière M, Saindon M, Bolduc A: **Approche interprofessionnelle structurée des troubles de la mobilité dans les Unités de courte durée gériatriques (UCDG)**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2013, www.rushgq.org (document disponible gratuitement sur l'accès invité).
 24. Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R: **Hip protectors for preventing hip fractures in older people/Protecteurs de hanche pour la prévention des fractures de la hanche chez les personnes âgées**. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 2014, <http://www.cochrane.org/fr/CD001255/protecteurs-de-hanche-pour-la-prevention-des-fractures-de-la-hanche-chez-les-personnes-agees> [consulté le 8 février 2017].
 25. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR: **Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis**. *BMJ* 2010, **341**:c3691.
 26. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR: **Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis**. *BMJ* 2011, **342**:d2040.
 27. Yang B, Campbell PT, Gapstur SM, Jacobs EJ, Bostick RM, Fedirko V, Flanders WD, McCullough ML: **Calcium intake and mortality from all causes, cancer, and cardiovascular disease: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort**. *Am J Clin Nutr* 2016, **103**(3):886-894.
 28. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, Chlebowski RT, Manson JE, Van Horn L, Vitolins MZ *et al*: **Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study**. *Osteoporos Int* 2013, **24**(2):567-580.
 29. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ: **Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis**. *Ann Intern Med* 2016, **165**(12):856-866.
 30. Papaioannou A, Santesso N, Morin SN, Feldman S, Adachi JD, Crilly R, Giangregorio LM, Jaglal S, Josse RG, Kaasalainen S *et al*: **Recommendations for preventing fracture in long-term care**. *CMAJ* 2015, **187**(15):1135-1144, E1450-1161.
 31. Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, Malm J, Ridderstrale M, Akesson K: **Vitamin D insufficiency over 5 years is associated with increased fracture risk-an observational cohort study of elderly women**. *Osteoporos Int* 2014, **25**(12):2767-2775.
 32. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, Atkinson SA, Josse RG, Feldman S, Kline GA *et al*: **Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada**. *CMAJ* 2010, **182**(12):E610-618.
 33. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodzman A, Jamal SA, Kaiser SM *et al*: **2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary**. *CMAJ* 2010, **182**(17):1864-1873.
 34. von Restorff C, Bischoff-Ferrari HA, Theiler R: **High-dose oral vitamin D3 supplementation in rheumatology patients with severe vitamin D3 deficiency**. *Bone* 2009, **45**(4):747-749.
 35. Lévesque M-S, Hill J, Ste-Marie Paradis F, Laurin D: **Réplétion en vitamine D chez les patients admis à l'UCDG de Rimouski-Neigette. Projet de recherche à la maîtrise en pharmacie d'hôpital de l'Université Laval**. Québec (Québec, Canada); 2014.
 36. Wijnen H, Saleminck D, Roovers L, Taekema D, de Boer H: **Vitamin D supplementation in nursing home patients: randomized controlled trial of standard daily dose versus individualized loading dose regimen**. *Drugs Aging* 2015, **32**(5):371-378.
 37. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C: **Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. *Rheumatology* 2007, **46**(12):1852-1857.
 38. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC: **Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial**. *JAMA* 2010, **303**(18):1815-1822.
 39. Bolland MJ, Grey A, Reid IR: **Vitamin D Supplements and the Risk of Falls**. *JAMA Intern Med* 2015, **175**(10):1723-1724.
 40. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC: **Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis**. *J Am Geriatr Soc* 2010, **58**(7):1299-1310.
 41. Rizzoli R, Branco J, Brandi ML, Boonen S, Bruyere O, Cacoub P, Cooper C, Diez-Perez A, Duder J, Fielding RA *et al*: **Management of osteoporosis of the oldest old**. *Osteoporos Int* 2014, **25**(11):2507-2529.
 42. Boughrassa F, Framarin A, Comité d'experts sur la pertinence-OPTILAB: **Usage judicieux de 14 analyses biomédicales**. Montréal (Québec, Canada): Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2014, <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/We>

- [binaires/Juin_2014/INESSS_Rapport-Usage_judicieux_14_analyses_biomedicales.pdf](#) [consulté le 9 février 2017].
43. Consumers Union of United States, Association canadienne des pathologistes, Ssassociation médicale canadienne, Collège des médecins de famille du Canada: **La vérification du taux de vitamine D: Quand est-ce vraiment nécessaire?** Yonkers (New York, US); 2014, <http://www.choisiravecsoin.org/wp-content/uploads/2014/10/Vitamin-D-FR.pdf> [consulté le 9 février 2017].
 44. Warner Chilcott Canada: **Monographie de produit: Actonel® et Actonel DR®, version du 15 juillet 2011.** Toronto (Ontario, Canada); 2011, <http://products.sanofi.ca/fr/actonel.pdf> [consulté le 8 février 2017].
 45. Merck Canada Inc: **Monographie de produit: Fosamax®, version 23 décembre 2015.** Kirkland (Québec, Canada); 2015, http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/FOSA_MAX-PM_F.pdf [consulté le 8 février 2017].
 46. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc: **Monographie de produit: Aclasta®, version du 1er février 2016.** Dorval (Québec, Canada); 2016, https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=aclasta_scrip_f.pdf&resTitleId=687 [consulté le 22 avril 2017].
 47. Amgen Canada Inc: **Monographie de produit: Prolia®, version 25 août 2016.** Mississauga (Ontario, Canada); 2016, <https://www.amgen.ca/products/~media/bf842d4e3ec2438e912efe9299be9850.ashx> [consulté le 8 février 2017].
 48. Eli Lilly Canada Inc: **Monographie de produit: Forteo®, version du 9 février 2010.** Toronto (Ontario, Canada); 2010, http://www.lilly.ca/fr/pdf/product-monograph/4.0_forteo-pm_9feb10_clean-fr.pdf [consulté le 8 février 2017].
 49. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P *et al*: **Alendronate for the treatment of osteoporosis in men.** *N Engl J Med* 2000, **343**(9):604-610.
 50. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A *et al*: **Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer.** *N Engl J Med* 2009, **361**(8):745-755.
 51. Colon-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, Pieper CF, Janning C, Magaziner J, Adachi J, Rosario-Jansen T, Mesenbrink P, Horowitz ZD *et al*: **The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair.** *Curr Med Res Opin* 2004, **20**(6):903-910.
 52. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB: **Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial.** *Arch Intern Med* 1997, **157**(22):2617-2624.
 53. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R *et al*: **Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group.** *N Engl J Med* 2001, **344**(5):333-340.
 54. Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P: **Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old.** *J Am Geriatr Soc* 2004, **52**(11):1832-1839.
 55. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, Mesenbrink P, Haentjens P, Lyles KW: **Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older.** *J Am Geriatr Soc* 2010, **58**(2):292-299.
 56. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z *et al*: **Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.** *N Engl J Med* 2007, **356**(18):1809-1822.
 57. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Torring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N *et al*: **Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96**(6):1727-1736.
 58. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A *et al*: **Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis.** *N Engl J Med* 2009, **361**(8):756-765.
 59. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, Xie L, Desaiyah D, Krege JH, Rosen CJ: **Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective.** *J Am Geriatr Soc* 2006, **54**(5):782-789.
 60. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE *et al*: **Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study.** *Journal of bone and mineral research : the official*

- Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2005, **20**(1):141-151.
61. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R: **Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study.** *Osteoporos Int* 2007, **18**(1):25-34.
62. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H *et al*: **Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2009, **24**(1):153-161.
63. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L *et al*: **Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial.** *JAMA* 2006, **296**(24):2927-2938.
64. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA: **Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis.** *Calcified tissue international* 2004, **75**(6):462-468.
65. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P *et al*: **The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012, **27**(2):243-254.
66. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, Lippuner K, Cummings SR, Hue TF, Mukhopadhyay A *et al*: **The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2015, **30**(5):934-944.
67. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwinski E, Franek E, Lakatos P *et al*: **The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study.** *Osteoporos Int* 2015, **26**(12):2773-2783.
68. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R *et al*: **Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2010, **25**(11):2267-2294.
69. Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R: **Bone safety of long-term bisphosphonate treatment.** *Curr Med Res Opin* 2004, **20**(8):1291-1300.
70. Schmidt GA, Horner KE, McDanel DL, Ross MB, Moores KG: **Risks and benefits of long-term bisphosphonate therapy.** *Am J Health Syst Pharm* 2010, **67**(12):994-1001.
71. Watts NB, Diab DL: **Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, **95**(4):1555-1565.
72. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A: **Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96**(11):3367-3373.
73. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A: **Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate.** *Osteoporos Int* 2008, **19**(3):365-372.
74. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG: **Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday.** *Osteoporos Int* 2008, **19**(11):1613-1620.
75. Grey A, Bolland M, Mihov B, Wong S, Horne A, Gamble G, Reid IR: **Duration of antiresorptive effects of low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled trial.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2014, **29**(1):166-172.
76. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL: **Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial.** *Obstet Gynecol* 2009, **114**(5):999-1007.
77. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S: **Discontinuation of antiresorptive therapies: a comparison between 1998-2001 and 2002-2004 among osteoporotic women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, **92**(3):887-894.
78. Tremblay E: **Portrait de l'usage des bisphosphonates et du dénosumab chez les personnes de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose couvertes par le régime public d'assurance médicaments.** Montréal (Québec, Canada): Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2014.
79. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B: **Persistence with weekly alendronate therapy**

- among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006, **17**(6):922-928.
80. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S: **Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases.** *Mayo Clin Proc* 2006, **81**(8):1013-1022.
81. Lau AN, Ioannidis G, Potts Y, Giangregorio LM, Van der Horst ML, Adachi JD, Papaioannou A: **What are the beliefs, attitudes and practices of front-line staff in long-term care (LTC) facilities related to osteoporosis awareness, management and fracture prevention?** *BMC Geriatr* 2010, **10**:73.
82. Naylor K, Eastell R: **Bone turnover markers: use in osteoporosis.** *Nat Rev Rheumatol* 2012, **8**(7):379-389.
83. Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A, Martinez de Osaba MJ, Muxi A, Guanabens N: **25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis.** *Bone* 2012, **51**(1):54-58.
84. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS: **The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml.** *Osteoporos Int* 2012, **23**(10):2479-2487.
85. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsman A, Jamal SA, Josse RJ *et al*: **Clinical Practice Guidelines Osteoporosis: Background and Technical Report:** Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada; 2010, http://www.osteoporosis.ca/multimedia/pdf/Osteoporosis_Guidelines_2010_Background_And_Technical_Report.pdf [consulté le 9 février 2017].
86. Liu WC, Yen JF, Lang CL, Yan MT, Lu KC: **Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density.** *ScientificWorldJournal* 2013, **2013**:837573.
87. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ *et al*: **The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis.** *N Engl J Med* 2003, **349**(13):1207-1215.
88. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, Wyland JJ, Lee H, de la Paz AV, Gibson K, Neer RM: **Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(8):2882-2887.
89. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guanabens N, Kasperk C, Papanastasiou P, Readie A, Rao H, Gasser JA *et al*: **Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2011, **26**(3):503-511.
90. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ: **Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial.** *Lancet* 2013, **382**(9886):50-56.
91. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, Lee H, Neer RM: **Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014, **99**(5):1694-1700.
92. Latour J, Papillon-Ferland L, Kergoat MJ, Duong F: **Gestion des antihypertenseurs en UCDG.** In: *Guide de gestion médicamenteuse appropriée en UCDG.* Montréal (Québec): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2015.
93. Morin M, Beauchemin J-P, Gilbert S: **Annexe 3. Gestion des anticoagulants oraux directs en UCDG.** In: *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG.* Montréal (Québec): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2015.
94. Lang PO, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens JP, Vogt-Ferrier N, Gallagher P, O'Mahony D, Michel JP: **STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée.** *Rev can santé publique* 2009, **100**(6):426-431.
95. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel: **American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults.** *J Am Geriatr Soc* 2015, **63**(11):2227-2246.
96. Filion J, Nguyen P: **Annexe 10. Gestion des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson en UCDG.** In: *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG.* Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2016.